Göttingen 1938

Die Verträglichkeit des Schafblutes auf Grund seiner agglutinierenden Eigenschaften

Dr. Wolfgang Schlörer

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Göttingen
Vorstand: Prof. Dr. R. Stich.

Die Verträglichkeit des Schafblutes auf Grund seiner agglutinierenden Eigenschaften

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt am 17. März 1938
von
W. Schlörer
aus Bretten

Dekan: Prof. Dr. W. Krantz.
Berichterstatter: Dozent Dr. K. E. Herlyn.
Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Stich.

Tag der mündlichen Prüfung: 18. November 1938.

Kurzer geschichtlicher Ueberblick zur Blutübertragung.

Der Gedanke, Menschen Blut zu übertragen, ist uralt. Das fremde Blut sollte dabei aber nicht als Ersatz oder als Heilmittel dienen, sondern es lag vielmehr der Gedanke zugrunde, Greise durch das Blut Jugendlicher zu verjüngen und persönliche Eigenschaften, wie Fähigkeiten und Mut, zu übertragen.

Jedoch erst nach der Entdeckung des Blutkreislaufes durch Harvey konnte der Gedanke in die Tat umgesetzt werden. Am 17. 6. 1667 führten Denys und Emmerez in Paris die nachweisbar erste Blutübertragung auf den Menschen aus. Als Spender benutzten sie jedoch keinen Menschen, sondern sie leiteten das Blut aus der Halsschlagader eines Lammes in die Blutader auf der Beugeseite des Ellenbogengelenkes eines Mannes. Die Uebertragung wurde angeblich gut überstanden und soll auf Kräfte- und Ernährungszustand des Kranken einen günstigen Einfluß ausgeübt haben. Kurz danach wurden durch Lower und King zwei weitere Lammblutübertragungen vollzogen, die ebenfalls ohne Schädigung abgelaufen sein sollen.

Nach diesen günstigen Berichten wurde das neue Verfahren allgemein aufgenommen. Doch folgten Fehlschläge und Enttäuschungen, so daß der Gedanke der Blutübertragung als unverantwortlich fallen gelassen wurde und schließlich in Vergessenheit geriet.

Erst der Beginn des 19. Jahrhunderts brachte einen neuen Aufschwung in der Frage der Blutübertragung. Es wurden genaue Versuche über die Wirkung des eingespritzten Blutes gemacht, zum Teil wurde schon menschliches Aderlaßblut, aus dem durch Schlagen der Faserstoff (Fibrin) entfernt worden war, zur Übertragung benutzt. Während des Krieges 1870/71 schlug Eckert vor, einem Schafe, dessen Blut für 4 Mann ausreichen würde, vor dem Kampfe die Halsschlagader freizulegen und es auf dem Tornister mit zu befördern. Einige Jahre später wurde die Schafblutübertragung bei Lungenschwindsucht oft angewandt. Auch als Blutersatz wurde das Blut verwandt. Fieber, Atemnot

und Kopfschmerzen, die dabei auftraten, wurden als günstige Zeichen, sogar als Vorzeichen des Erfolges gebucht. Doch brachten immer wiederkehrende Fehlschläge eine neue Ernüchterung.

Nachdem Landsteiner 1905 die Lehre von den Blutgruppen aufgestellt hatte, begann der Siegeslauf der Blutübertragung von Mensch zu Mensch. Der Gedanke einer Tierblutübertragung trat mehr und mehr in den Hintergrund.

Doch versuchten einzelne immer wieder, tierisches, besonders Schafblut, sowohl als Blutersatz als auch zu Heilzwecken zu verwenden. Diese Versuche, und auch solche, die mit der Uebertragung artfremden Blutes auf Tiere gemacht worden sind, wurden hier zusammengestellt und sollen teilweise wiedergegeben werden.

Klinische Uebersicht.

A. Tierblut als Heilmittel für den Menschen.

Im Jahre 1875 stellte der Greifswalder Physiologe Landois sämtliche bis dahin im Schrifttum bekannt gewordenen Tierblutübertragungen auf den Menschen zusammen.

Im ganzen vorgenommene Uebertragungen: 129.

Davon Heilung oder dauernde Besserung . .	42
Vorübergehende Besserung u. zweifelhafter Erfolg	25
Keine Besserung und Tod	62

Landois verwarf nach eingehenden Arbeiten diese Tierblutübertragungen vollständig: „Die sicher erfolgende Auflösung der fremden Tierblutkörperchen (im folgenden Bk) macht die Annahme einer Funktion im Menschenleibe illusorisch. Das aus den eingeschmolzenen Zellen gebildete Material mit Inbegriff des Sauerstoffes ist zu unbedeutend, um nachhaltig die Ernährung heben zu können."

1907 veröffentlichte A. Bier eine Arbeit über „Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Injection von artfremdem Blut."

Bier beschreibt die allgemeine Wirkung des fremden Blutes: Man gibt 10—20 ccm faserstoffreies Schweine- oder Schafblut in den Muskel. Der Körper antwortet nach einigen Stunden mit einer Rötung und Schwellung rings um das Einstichgebiet. Diese Entzündung erreicht nach 3 Tagen ihren Höhepunkt, geht mit einer Fiebersteigerung einher und klingt dann wieder ab. Bei der Wiederholung dieser Tierblutgabe muß man geringere Mengen geben, oder besser, man wechselt mit der Blutart, da der Körper in der Zwischenzeit Schutzstoffe gegen das artfremde Blut gebildet hat und mit Ueberempfindlichkeit und sofortiger Auflösung der fremden Bk antworten könnte.

Doch beschreibt Bier in dieser Arbeit keinen solchen Fall.

Alsdann schildert Bier den Einfluß des Tierblutes auf bösartige oberflächliche Geschwülste, die durch eine Operation nicht mehr vollständig entfernt werden konnten: Bier spritzt das Blut in und um die Geschwulst. Einige Geschwülste verändern sich dadurch überhaupt nicht, andere zerfallen mit großer Schnelligkeit, wieder andere bilden sich so zurück, daß man glaubt, sie seien der Heilung nahe. Ein endgültiger Erfolg wurde aber nicht beobachtet.

Von gutartigen Geschwülsten wurden auf diese Art mit sehr gutem Erfolg drei Fälle von Vorsteherdrüsenvergrößerung mit Harnverhaltung behandelt.

Im Schrifttum fanden sich keine weiteren Angaben über ähnliche Versuche zur Heilung derselben Erkrankung. Hier dürfte der Gedanke „Tierblut" aus einer rein gefühlsmäßigen Abneigung weitere Versuche verhindert haben.

Die Wirkung des in den Muskel gegebenen Tierblutes liegt darin, daß durch das artfremde Eiweiß eine Förderung der Heilung im Sinne der Eiweißkörperbehandlung erreicht wird. Die dabei entstehenden Zersetzungsmassen wirken reizend auf den kranken Körper und heilend durch Fieber und Entzündung.

Weitere Tierblutbehandlungen wurden in der Bier'schen Klinik bei Basedow'scher Krankheit durchgeführt. Es wurden 243 Kranke mit in den Muskel gegebenem entfasertem Hammel- und Rinderblut behandelt. Dabei gelang es, in den meisten Fällen eine schnelle Besserung des Allgemeinbefindens zu erreichen. Dazu kam eine Verminderung der dem Willenseinfluß entzogenen Nervenstörungen.

Die Wirkung des Tierblutes soll hier nach Zimmer und v. Balden keine allgemeine sein (die sich mit der Eiweißkörperbehandlung vergleichen ließe), sondern eine solche, welche die bei Basedow'scher Krankheit gesteigerte Schilddrüsentätigkeit zu gewöhnlicher Tätigkeit zurückführt.

Dem gegenüber stehen die Veröffentlichungen von W. Nagel.

Bei seinen Nachuntersuchungen bei 10 und nachher weiteren 8 Fällen von Basedowkranken, die mit den von Bier angegebenen Tierblutgaben (im Handel als Solvitren) behandelt

worden waren, kommt Verfasser zur völligen Ablehnung dieses Verfahrens. Die Tierblutgaben sind „unschädlich aber unnütz." Weder der Grundumsatz noch das Gewicht zeigte bei genauer vergleichender Berechnung eine Veränderung.

Auf Veranlassung Biers beschäftigte sich Hadenfeldt mit der Wirkung des unmittelbar in die Blutbahn eingespritzten Tierblutes. Das benutzte Blut stammte von Kälbern, Schweinen, Pferden und Schafen. Dabei erwies sich das Hammelblut als das geeignetste. Es wurde am besten vertragen. — Die Beobachtungsreihe erstreckte sich auf 200 Fälle, davon 85 % Krebsgeschwülste, die teilweise, da sie schon Absiedlungen gemacht hatten, nicht mehr mit dem Messer zu beseitigen waren. Der Rest: Zwölffingerdarmgeschwüre, Gelenkleiden und andere.

Die Uebertragungen des möglichst bei Luftabschluß entfaserten Blutes wurden mit einer gewöhnlichen Spritze gemacht. Die Menge schwankte zwischen 5—30 ccm.

Die dabei auftretenden und den Kranken vorausgesagten Nebenerscheinungen waren folgende: Hitzegefühl, Rötung von Kopf und Brust, Hustenreiz, manchmal verbunden mit kurzer Atemnot. Später traten — aber nicht in allen Fällen — Kreuzschmerzen, Erbrechen und Schüttelfrost ein. Diese Erscheinungen konnten auch nicht verhindert werden. In einzelnen seltenen Fällen folgten Fieber bis 39 oder 40 ° C, sichtbares Auftreten von Blutfarbstoff der fremden aufgelösten Bk im Harn (Haemoglobinurie), Bläschenausschlag der Lippen (Herpes facialis) und Eiweißausscheidungen im Harn. Diese letztgenannten, schweren Erscheinungen konnten durch Vorgabe von 3—5 ccm des betreffenden Tierblutes in die Blutbahn, 20 Stunden vor der endgültigen Uebertragung, vermieden werden.

In einem Fall von den 200 trat bei einer hinfälligen Kranken mit Zwölffingerdarmgeschwür und Verschluß des Magenausganges nach Uebertragung von 110 (!) ccm Hammelblut der Tod unter dem Zeichen einer schweren Nierenschädigung ein.

Die günstigen Folgen des fremden Blutes zeigten sich meist am nächsten oder übernächsten Tag. Am auffallendsten war die Steigerung der Eßlust (besonders bei Magenkrebs), überhaupt die Besserung des Allgemeinzustandes. Eine Gewichtserhöhung trat ein bei 60 % aller Krebskranken. Sie be-

gegenstandes vorhanden. Bei dieser Konzentration trat aber außerdem beim Auflegen eines erwärmten Glases eine verstärkte Wärmeempfindung auf. Es bestand also nicht nur Herabsetzung der Kälteempfindung, sondern auch eine Verstärkung der Wärmeempfindung. Nun prüfte ich mit einem Reagenzglase mit Wasser von bestimmter Temperatur die Wärmeempfindlichkeit. — Zu diesem Zwecke füllte ich ein Reagenzglas dreiviertel voll mit warmem Wasser, schloß oben das Glas durch einen Korkstöpsel ab, durch welchen ich ein Thermometer in das Reagenzglas bis 2 cm über den Bodenfläche reichen ließ. Auf diesem Thermometer konnte ich nun die Temperatur des in ihm befindlichen Wassers leicht ablesen. — Bei 29°C des Reagenzglases trat an dem injizierten Ort die Empfindung „warm" auf, an anderen Stellen wurde diese Temperatur als indifferent wahrgenommen. Bei einem weiteren Versuch wurden 33°C mit derselben Calciumkonzentration an der Applikationsstelle wärmer empfunden als anderswo. 30°C und auch 28½°C waren daselbst als warm zu bezeichnen, wohingegen diese sonst indifferenter Natur waren. Diese verstärkte Wärmeempfindlichkeit, die allerdings — nur eben merklich — fühlbar war, gab den Anstoß, höhere Konzentrationen von Calciumchlorid anzuwenden.

Wärmegefühl nach Calciuminjektionen.

Ich gab 2,0 g $CaCl_2$ auf 100,0 ccm aqua dest., davon nahm ich 3,0 ccm, die ich auf 5,0 ccm mit aqua dest. anfüllte, auf 45,0 ccm der Ringerlösung ohne Chlorcalcium (Ca-Chlorid = 0,12%; $Ca^{\cdot}$ = 0,043%). Der Import dieser Lösung in den linken Unterarm der Vola ließ ein leichtes Wärmegefühl an sich aufkommen. An Hand der gleichen Untersuchungstechnik war sowohl das Gefühl für Kälteherabsetzung als auch das Gefühl auf verstärkte Wärmeempfindlichkeit bei 34°, 33°, 31°C an der Stelle der eingebrachten Calciumapplikation zu verspüren. Bei noch höheren Konzentrationen zeigt sich folgendes: Das Wärmegefühl an sich trat stärker auf, als ich eine Stammlösung von 4,0 g zu 100,0 ccm aqua dest. verwandte, und von dieser 3,0 ccm bzw. 4,5 ccm auf 5,0 mit aqua dest. verdünnte und zu 45,0 ccm Ringerlösung ohne $CaCl_2$ gab und diese Mischung in den rechten Unterarm injizierte (Ca-Chlorid = 0,24 %bzw. 0,36%; $Ca^{\cdot}$ = 0,0,86% bzw. 0,129%). Die Reaktion auf kalt und warm in der üblichen Prüfungsweise hat auch in der stärker auftretenden Empfindlichkeit an der Stelle der Injektion sich gezeigt.

Zeitlicher Verlauf.

Bei den Versuchen, wo eine verstärkte Wärmeempfindlichkeit und eine Herabsetzung der Kälteempfindung auftrat, aber noch kein Wärmegefühl an sich vorhanden war, gingen auch ziemlich rasch die Symptome für die Reaktion zurück. Der Calciumgehalt der Injek-

tionsflüssigkeit war ja hierbei auch gering. Jedenfalls war er doch schwächer als bei den Injektionen, nach denen ein Wärmegefühl an sich zutage trat. Aber bei den Versuchen, wo das Wärmegefühl an sich da war, ließ sich auch viel länger die Einwirkung des Calciumchlorids nachweisen, da ja an der Injektionsstelle die verstärkte Wärmeempfindung wie die Herabsetzung der Kälteempfindlichkeit eine erheblich längere Zeitdauer anhielten. — Bei jeder Injektion stellte stets eine mehr oder weniger große Quaddel sich ein. Ich habe dabei beobachten können, daß bei den Injektionen, bei denen noch kein Wärmegefühl an sich da war, wohl aber eine verstärkte Wärmeempfindlichkeit oder eine Kälteherabsetzung vorhanden waren, die Symptome mit dem Zurückgehen der Quaddel auch schließlich verschwanden. Das vollzog sich in ganz kurzer Zeit, so daß nach zwei Minuten und etwas darüber hinaus jede besondere Erscheinung bereits gewichen war. Anders verhielt es sich dann, wenn das Wärmegefühl an sich auftrat. Dies äußerte sich so: Nachdem die Injektion vollzogen war, begann drei Minuten danach das Wärmegefühl an sich in Erscheinung zu treten, nach welcher Zeit die Quaddel bereits verschwunden war, und stieg weiter an, was die Intensität angeht, um ungefähr fünf Minuten nach der Injektion seinen Höhepunkt zu haben. Auf diesem blieb es nun eine ganze Zeitlang. 20—30 Minuten etwa bestand es durchschnittlich und klang dann allmählich ab. Damit wich zuerst auch das Gefühl für die verstärkte Wärmeempfindlichkeit, zuletzt verschwand dann kurze Zeit darauf auch das Gefühl der Kälteherabsetzung. — Bei wie auch nach der Injektion habe ich eine Hyperämie nie bemerkt. Eine erhöhte Temperatur in loco habe ich auch nicht feststellen können, was ja überhaupt recht schwierig ist. Ich hatte das Thermometer an der betreffenden Stelle in die Haut einggeklemmt bzw. das Ende mit der Haut von zwei Seiten umgeben. — Wenn man nun das Calciumchlorid wiederholt anwendet, so tritt keine Gewöhnung ein, das Wärmegefühl an sich schwindet nicht oder wird nicht schwächer. In gleicher Weise stellt sich immer wieder das Phänomen ein. Es bleibt also nach Erregung der Wärmenerven keine Lähmung zurück.

Prüfung bestimmter Temperatur.

Nach diesen Feststellungen ging ich dazu über, mit einer bestimmten Chlorcalciumkonzentration an dem locus iniectionis, während das verstärkte Gefühl auf Wärme bestand, mit einer bestimmten Gradzahl durchzuführen.

Vergegenwärtigt man sich die durchschnittliche natürliche Empfindung nach Graden, so wird im allgemeinen die Temperatur über 31°C als warm bzw. heiß empfunden; 31°C bis 29°C bzw. 28½°C fühlten sich indifferent an, um bis 28°C vielleicht schon eine Kühle zu empfinden; 27°C bis 20½°C werden als kühl wahrgenommen. Von 20°C bzw. 18°C etwa an bis weiter abwärts ist die Empfindung bereits kalt.

Serum einer ganz anderen Tierart, die keine Hämolysine gegen Typhusbazillen hat, so werden die Typhusbazillen trotzdem aufgelöst.

Daraus ersehen wir: die Hämolyse bedarf zu ihrer Wirkung des Komplements. Das Komplement geht beim Erhitzen zugrunde, es ist gänzlich unspezifisch. Das Hämolysin geht beim Erwärmen nicht zugrunde. Es ist spezifisch gegen einen körperfremden Stoff (hier Typhusbazillen) gerichtet.

Da in einem längere Zeit aufbewahrten Serum die auflösende Kraft schneller schwindet als die zusammenballende Kraft, bedient man sich zur Blutgruppenforschung in erster Linie der Agglutination.

2. Eigenschaften der agglutinablen Merkmale.

Es gibt drei Arten von Hämagglutination.

1. Die Heteroagglutination.

Sie tritt ein, wenn man Blutkörperchen einer Tierart zum Serum einer ganz anderen Tierart bringt. — Daß hier ein Abwehrvorgang gegen die fremden Bk eintritt, ist ohne weiteres verständlich.

2. Die Isoagglutination.

Daß es aber auch zu Abwehrvorgängen bei Blutübertragungen innerhalb derselben Tierart kommen kann, ist auffälliger. Die Unkenntnis dieser Erscheinung brachte am Anfang bei der Blutübertragung von Mensch zu Mensch manch unliebsamen und entmutigenden Zwischenfall.

3. Die Autoagglutination

besagt, daß die Bk vom eigenen Serum zusammengeballt werden, ein Vorgang, der innerhalb des Lebens nicht vorkommen kann.

Wir sehen, daß wenn es zu einer Zusammenballung der Bk im anderen Blute kommen soll, zwei Kräfte vorhanden sein müssen.

a) Die Kraft im Blutkörperchen. Es muß sich zusammenballen lassen, d. h. es muß agglutinabel sein. Diese Kraft nennt man Agglutinogen, Receptor oder Antigen.

b) Die Kraft im Serum. Das Serum muß zusammenballen können. Diese Kraft heißt Agglutinin, Serumeigenschaft, Antikörper oder Antistoff.

Treten beim Zusammenbringen von Bk und Serum diese zwei Kräfte auf, so kommt es zur Zusammenballung. Fehlt eine oder beide, so bleibt die Agglutination aus.

Zum Schlusse sind noch andere Erscheinungen zu erwähnen.

Die Pseudoagglutination.

Sie besteht in Geldrollenbildung und läßt sich 1. durch Schütteln, 2. durch Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung 1:2 aufheben. Richtige Agglutination hingegen nicht.

Die Kälte-Autoagglutination

ist bedingt durch einen in der Kälte auslösbaren Antikörper. Beim Arbeiten im kühlen Raum ist also Vorsicht geboten, da eine solche Art der Zusammenballung auftreten und zu Verwechslungen führen könnte.

Hübner-Thomsen'sches Phänomen-Panagglutination.

Dabei ballt das Serum alle fremden Bk, auch die eigenen. Der Unterschied zur echten Agglutination besteht darin, daß hier die Zusammenballung bei 37 ° verschwindet. Verursacht wird diese Erscheinung wahrscheinlich durch Bakterien. Zur Vermeidung muß man zu untersuchendes Blut keimfrei entnehmen und aufbewahren.

Die Isoagglutination beim Menschen.

Durch Kreuzversuche zwischen menschlichen Bk und Seren fand Landsteiner die gesetzmäßig auftretenden Blutkörpercheneigenschaften

O, A, B, AB

und die entsprechenden Serumeigenschaften

αβ, β, α, o.

Dabei bedeuten die kleinen griechischen Buchstaben jene Serumeigenschaften, die mit den entsprechenden Blutkörpercheneigenschaften zusammengebracht, ausgedrückt in großen Buchstaben, Agglutination ergeben, z. B.: A mit α, oder AB mit αβ usw.

A und α oder B und β usw. können nie im selben Körper zusammen vorkommen, weil sonst Agglutination herbeigeführt würde.

Die Landsteiner'sche Regel sagt aus, daß sich in einem Serum nur diejenigen Agglutinine vorfinden können, deren entsprechende, zur Zusammenballung führende Blutkörperchen-eigenschaften im selben Blute fehlen.

Die Blutgruppen heißen demnach:

O $\alpha\beta$, A β, B α, ABo.

Mittlerweile hat man noch andere Bk-Eigenschaften des Menschen entdeckt. Man hatte sie nicht früher gefunden, weil die entsprechenden Serumeigenschaften fehlen, und damit auch keine Zusammenballung auftreten konnte. Landsteiner erhielt die entsprechenden Serumeigenschaften durch Impfung von Kaninchen mit Menschenblut. Als Abwehrvorgang wurden im Kaninchenkörper gegen die menschlichen Bk-Eigenschaften, also auch gegen die neuen unbekannten, Hämolysine gebildet. Diese neuen Bk-Eigenschaften, die jetzt bei jedem Menschen mit Leichtigkeit durch entsprechende Kaninchenimpfseren nachgewiesen werden können, heißen M, N und MN.

In der Blutübertragung von Mensch zu Mensch spielen sie keine Rolle, vielmehr aber in Vaterschaftsprozessen, da die Möglichkeit, einen Mann als in Frage kommenden Vater auszuschließen, größer geworden ist.

Weitere auf dem Tierwege nachgewiesene menschliche Bk-Eigenschaften sind P, für welches auch gelegentlich ein Isoagglutinin Anti P, auch Extraagglutinin I genannt, auftritt, ferner G und H. Schiff gewann die entsprechenden Impf-Immunagglutinine Anti G von Kaninchen, und Anti H vom Schaf.

Es ist wahrscheinlich, daß die Reihe der Bk-Eigenschaften des Menschen damit noch nicht vollständig ist, sondern in geeigneten Versuchen immer noch zu erweitern ist.

Wie verhält sich nun menschliches zu tierischem Blut?

Im allgemeinen werden die menschlichen Bk von jedem Tierserum zusammengeballt und aufgelöst. Ebenso löst das menschliche Serum die fremden Tier-Bk auf. — In dieser Richtung sind viele Versuche gemacht worden, fast alle mit demselben Ergebnis. Doch wissen einige Verfasser anders zu berichten.

Kunz stellt die Frage: Besteht das Bedürfnis nach der Möglichkeit neben Menschenblut auch artfremdes Blut übertragen zu können? Er bejahte diese Frage.

1. In sehr dringlichen Fällen z. B. bei plötzlichem Blutverlust tritt oft Tod ein, weil ein geeigneter Spender, auch bei guter Handhabung des Blutspenderdienstes, nicht immer sofort bei der Hand ist.

2. verweist er auf die schon vorgekommene Uebertragung von Lues, Malaria und anderen Krankheiten.

3. weist er auf unter Umständen vorkommende Gefahren für den Spender, wie Unsauberkeit und Venenentzündung hin.

Kunz suchte nun nach einem geeigneten Tierblut, dessen Bk vom Menschenserum weder zusammengeballt noch aufgelöst wurden. Er kam dabei auf Rinder- und Kälberblut und fand darunter einige Blute, die vom Menschenblut nicht agglutuniert wurden. Manchmal trat dabei Hämolyse ohne Agglutination auf. Das Menschenblut hingegen wurde durch jedes Rinderserum agglutiniert und hämolysiert, doch verschwand die Zusammenballung bei Verdünnung des Rinderserums 1:4 und die Auflösung bei einer solchen von 1:10.

Nun nahm Kunz an Stelle des Rinderserums solches von Kälbern. Dabei erlosch die Agglutination und Hämolyse von Menschenblut schon bei niedrigeren Verdünnungen.

Das kommt daher, daß die Kälber noch nicht die „serologische Reife" besitzen: schon vor der Geburt sind die Bk-Eigenschaften da, während die Serumeigenschaften erst nach einiger Zeit, bei verschiedenen Tieren nach verschiedener Zeit, voll entwickelt sind.

Daraus schloß Kunz: Für die Tierblutgabe als Blutersatz beim Menschen kommt einzig Rinderblut, wegen des niedrigeren Agglutinationstiters besser Kälberblut in Betracht. — Könnte man dabei das plötzliche Auftreten von Hämolyse und dadurch das Freiwerden von Giftstoffen verhindern, so müßte eine gefahrlose Uebertragung artfremden Blutes möglich sein. Dies könne man erreichen, indem man geeignete Kälber mit niedrigem Hämolysetiter aussucht.

Aus dem Forschungsinstitut für Bluttransfusion in Leningrad liegen eine Reihe neuerer Arbeiten vor, die sich mit derselben Aufgabe befassen.

Blinov und Zaslavskiy stellten sich die Frage, warum es beim Zusammenbringen von Tier-Bk zu Menschenserum hie und da nicht zu einer Zusammenballung kommt. (Siehe Kunz und die später beschriebenen, eigenen Versuche.)

Zur Erklärung sei erst auf Versuche Bergonzinis hingewiesen.

Er sah, daß beim Mischen zweier Sera entgegengesetzter Gruppen im Dunkelfeld eine Zusammenballung gewisser im Serum befindlicher Körperchen auftrat. Er reinigte die Sera durch Berkefeldfilter, bis sie optisch leer wurden. Er konnte feststellen, daß eine feinkörnige Agglutination auch dann auftrat, wenn solche optisch leeren Sera gemischt wurden. Daraus folgerte der Verfasser, daß das Agglutinogen (die Blutkörperchen-eigenschaft) im Serum gelöst ist. Auch andere Verfasser bestätigten diese Annahme.

Darauf baute Blinov auf: Die Tatsache, daß es manchmal zu keiner Agglutination zwischen Tier-Bk und Menschenserum kommt, liegt daran, daß das Serum die Agglutination nicht nur der Bk der gleichen Gruppe, sondern wie durch Versuche nachgewiesen wurde, auch der Bk der gesamten Art hemmt. Das Serum hemmt die Agglutination der Bk der gleichen Gruppe, weil ein Teil der Serumeigenschaft (des Agglutinins) durch das im Serum gelöste Agglutinogen (der Bk-eigenschaft) gebunden wird.

Dieselben Vorgänge spielen sich bei der Heteroagglutination ab. Verdünnt man menschliches Serum durch tierisches, so sinkt die Stärke der zusammenballenden Kraft des menschlichen Serums (der Titer) den Bk der jeweiligen Tierart gegenüber recht bedeutend.

Die Ursache dafür liegt augenscheinlich darin, daß im Serum außer dem Agglutinogen auch ein Heteroagglutinogen enthalten ist, welches bei dem Ballungsvorgang gebunden wird; dadurch kommt es zu der Hemmung der Zusammenballung. Gestützt auf diesen Befund, läßt sich ein Ausbleiben der Agglutination bei den gekreuzten Proben zwischen Menschen- und

Tierblut erklären. Ist die zusammenballende Kraft des Serums (der Titer) von vornherein niedrig, so kann es zum Ausbleiben der Agglutination kommen.

Diese Erscheinung berechtigt aber noch nicht zur Uebertragung eines solchen Blutes auf den Menschen, da es später doch, auch ohne Agglutination in den meisten Fällen zur Hämolyse des fremden Blutes kommt, und noch ganz andere Punkte hier hereinspielen.

Auch Blinov und Zaslavskiy lehnen die Tierblutübertragung auf den Menschen vollständig ab: „Bei der Heterotransfusion spielen sich dieselben Vorgänge ab, wie bei der Transfusion menschlichen Blutes einer unstimmigen Gruppe. Daher kann die Heterotransfusion nie die Homotransfusion ersetzen."

Daß Tiere zum Teil unbeschadet eine große Menge artfremden Blutes ertragen können, liegt offensichtlich daran, daß ihre Bk- und Serumeigenschaften nicht so fein entwickelt sind wie beim Menschen und auch nicht so stark sind. Das wird durch die Tatsache bewiesen, daß z. B. menschliche Bk durch die Sera aller Tiere geballt und gelöst werden, während tierische Bk durch einige artfremde Sera weder geballt noch gelöst werden. Ferner ist die Stärke der Zusammenballung der Isoagglutination beim Menschen bedeutend größer als jene der Heteroagglutination.

In demselben Institut sind eine Reihe weiterer Arbeiten entstanden, die sich mit der Wirkung artfremden Blutes im tierischen Körper befassen.

So bewiesen Petrov und Bogomolova an einer Reihe von Versuchen, an Hunden, Katzen und Kaninchen, daß bei unmittelbar in die Blutbahn gegebenen artfremden Blutbestandteilen sowohl die Bk als auch das Plasma und das Serum des fremden Blutes eine giftige, die Erregbarkeit herabsetzende (depressorische) Wirkung haben.

Der Unterschied in der Wirkung der verschiedenen Blutbestandteile ließ sich teilweise durch ihren verschiedenen Eiweißgehalt erklären. Es gelang festzustellen, daß die ausgeprägtere Giftigkeit der Bk in erster Linie auf den höheren Eiweißgehalt, im Vergleich zum Plasma, zurückzuführen war. Uebertrug man

Bk und Plasma in solchen Mengen, daß der Gesamteiweißgehalt der gleiche war, so war die auftretende Wirkung auch ungefähr dieselbe.

Beim Vergleich der Wirkungen zwischen Plasma und Serum fand sich die weitaus stärkere Wirkung beim Plasma, was beweist, daß das Fibrinogen der eigentliche Träger der Giftwirkung ist, denn Plasma abzüglich Fibrinogen = Serum.

Anschließende Versuche mit ausgefällten Eiweißkörpern (Albumine und Globuline) gaben ganz deutliche giftige Wirkung, während durchgefiltertes, gekochtes Blut und Dialysate aus gelösten Bk dies nicht taten.

Das daraus folgende Ergebnis ist: Die Versuche beweisen, daß die Vergiftungserscheinungen, die nach Ueberleitung artfremden Blutes in Erscheinung treten, durch die Eiweißkörper im Blute bedingt werden, und daß nicht die Hämolyse als solche allein für die Schädigungen verantwortlich zu machen ist.

Weitere Versuche von Iljin erstrecken sich auf Beobachtungen der Nierentätigkeit nach Uebertragung artfremden Blutes.

Es wurden an 9 Hunden Blutübertragungen von Menschen angestellt. Die tödliche Menge bei einer einmaligen Uebertragung schwankte zwischen 15—20 ccm auf das kg Körpergewicht.

Hier sehen wir ebenfalls wieder den Unterschied zwischen Mensch und Tier. Beim Menschen könnte u. U. schon der zehnte Teil artfremden Blutes auf 1 kg Gewicht gefährlich werden, vielleicht tödlich wirken.

Die erste Menschenblutübertragung auf den Hund rief eine deutlich wahrnehmbare Verminderung der Harnausscheidung hervor, ferner eine Erhöhung des Rest-Stickstoffgehaltes im Blut. Nach 24 Stunden waren diese Erscheinungen auf den Höhepunkt getreten. Eine ausgesprochene Vergiftung durch Harnbestandteile (Urämie) wurde jedoch nicht beobachtet.

Die Erhöhung des Reststickstoffes ist abhängig von Störungen in der Nierentätigkeit. Diese wieder hängt nicht nur von Gefäßveränderungen ab, sondern ebensosehr von der Giftwirkung der beschriebenen fremden Eiweißkörper.

Uebertrug man den Hunden nach 24 Stunden zum zweiten Male Menschenblut (7 ccm auf 1 kg), so zeigten die Tiere

noch mehr als bei der ersten größeren Blutmenge, Erhöhung des Reststickstoffes.

Bei einer dritten Uebertragung gingen die Tiere zugrunde.

Acht weitere Versuche mit Hunden, denen Blut mit schon gelösten Bk gegeben wurde, zeigten dieselben Erscheinungen, im ganzen aber etwas schwächer.

In weiteren Versuchen schildern Petrov, Filatow und Bogomolova den Einfluß wiederholter Uebertragungen artfremden Blutes auf das Herzblutgefäß. Zu den Versuchen wurden Hunde benutzt. In Abständen von je 5 Minuten wurde den Tieren in die Schenkelvene menschliches Blut von 1—3 ccm auf das kg Körpergewicht des Tieres eingespritzt. Dabei wurde vor dem Versuch und nach jeder Blutgabe sowohl die Stärke der zusammenballenden Kraft (Titer) des Menschen- und Hundeblutes bestimmt. — Dabei wurden Veränderungen seitens der serologischen Eigenschaften des Hundeblutes bemerkt. Der Agglutinationstiter wurde abgeschwächt, gleichzeitig verschwand auch allmählich die Hämolyse.

Um die Herz- und Blutgefäßtätigkeit beobachten zu können, wurde der Blutdruck an der Halsschlagader und die die Nieren durchströmende Blutmenge gemessen. Hier zeigte sich bei den nacheinander folgenden Blutgaben ebenfalls ein Nachlassen der anfangs durch Veränderung des Blutdrucks und Nierenvolumens ausgedrückten Abwehrvorgänge. Die Verfasser ziehen die Folgerung, daß für Tiere eine Blutübertragung fremden Blutes durch geeignete Bearbeitung und ganz vorsichtiges, langsames Einspritzen des Blutes unter Umständen doch möglich wäre.

Versuche über den Ersatz des strömenden Blutes beim Hund durch artfremdes entfasertes Blut sind ferner von Bornstein, Wohlwill und Schirlitz beschrieben worden. Als Blutersatz diente Kälberblut. Die Folgen waren die einer ausgesprochenen Parasympathikusreizung: vermehrter Speichelfluß und Darmtätigkeit, Durchfälle und Lungenoedem, Senkung des Blutdruckes. Die Atmung stieg bis auf das 3—5fache des Normalen. Gab man Atropin, so wurden die Erscheinungen vermindert.

Weitere Versuche wurden von Cardin beschrieben.

Etwa 2 kg schwere junge Hunde wurden durch Aderlässe blutarm gemacht, so daß die Werte für Blutfarbstoff und Blutdruck etwa die Hälfte der Ausgangszahlen betrugen. Anschließend wurde eine Blutübertragung artfremden Blutes und zwar 4 ccm auf 1 kg Körpergewicht ausgeführt. 24 Stunden nach der Uebertragung dieses unveränderten fremden Blutes zeigten die Tiere einen gleichen oder verminderten Blutfarbstoffgehalt. Vermischte man hingegen das artfremde Blut mit Ringerlösung und einer bestimmten Menge Formol, so stieg nach 24 Stunden der Blutfarbstoffgehalt bis 30 %. Die folgenden Tage wurde die Vermehrung noch deutlicher, so daß nach 3—4 Tagen der Blutfarbstoffausgangswert erreicht war.

Rigoni berichtet, daß mit Traubenzucker und Formol behandeltes Kalbsblut von Hunden ohne weiteres vertragen wird, wenn es nicht in größeren Mengen als 4—5 ccm auf das kg Körpergewicht gegeben wird.

Nun noch kurz zu den Versuchen von Beznak u. Toth. Sie untersuchten die Wirkung des Serums von Welsen auf Warmblüter.

Die Grenze der kleinsten, eben noch wirkenden Gabe einer unmittelbar in die Blutbahn gemachten Einspritzung liegt sehr nahe der kleinsten tödlichen Gabe. Beim Kaninchen beträgt sie 1,2 ± 0,2 ccm auf das kg Gewicht und führt in 1—2 Stunden zum Tode. Vergiftungszeichen sind: Sinken der Anzahl der Atemzüge, der Körperwärme und des Blutdruckes. Absinken der normalen Muskelspannung bis zu Lähmungserscheinungen. Todesursache ist Kreislaufschwäche.

Zum Schlusse sei erwähnt, daß Harpoth Zusammenballung zwischen Menschen- und Mäuseblut fand. Die Sera aller vier menschlichen Gruppen ergaben eine Zusammenballung von Maus-Bk nach 24-stündigem Stehenlassen der Versuchsröhrchen.

Die Schafblutübertragung auf den Menschen als Blutersatz.

Obwohl nach den bis jetzt gemachten Ausführungen eine Tierblutübertragung auf den Menschen für ausgeschlossen gehalten werden muß, wurde dem Verfasser die Aufgabe gestellt, die Verhältnisse zwischen Menschen- und Schafblut noch einmal zu überprüfen und das Schafblut auf seine Möglichkeit zur Uebertragung als Blutersatz zu untersuchen.

Ein sicherer Weg, diese Aufgabe zu lösen, bietet schon der Reagenzglasversuch, bei dem man menschliches und tierisches Blut zusammenbringt und nachprüft, ob es zur Zusammenballung und Auflösung des Tierblutes kommt. Tritt dieser Fall ein, so ist das Blut zur Uebertragung unbrauchbar.

Am sichersten und einfachsten wäre die Aufgabe zu lösen, wenn man das Blut je eines Schafes aller bei den Schafen vorkommenden Blutgruppen gegen das Blut aller 4 menschlichen Gruppen auswerten könnte.

Die erste Aufgabe besteht also darin, das Serum mit den Bk einer Reihe von Schafen in Kreuzversuchen auszuwerten und zu versuchen, die Schafe dadurch in einzelne Blutgruppen zu trennen. Danach könnte man sich einzelne Schafe mit bestimmter Gruppe herausgreifen und ihr Blut gegen menschliches Blut auf Zusammenballung untersuchen.

Die Blutgruppen der Schafe.

Eine Reihe von Forschern konnte überhaupt keine Blutgruppen finden.

Andere wie Bialozuknia, Amzel, Halber u. Hirszfeld teilen das Blut in eine A- und O-Gruppe. Sie fanden also nur eine Bk-Eigenschaft A und eine entgegengesetzte Serumeigenschaft α. Aus dem Vorhandensein oder Fehlen ergaben sich die Gruppen:

A o, O α, O o.

Der grundsätzliche Unterschied gegenüber dem Menschen besteht darin, daß im Serum sehr oft eine Eigenschaft fehlt, die

nach der Landsteiner'schen Regel (für Menschen) vorhanden sein könnte: siehe die Gruppe O o. Hier ist weder Bk-noch Serum-Eigenschaft vorhanden. Dies erklärt auch die oft verhältnismäßig geringe Zahl von erfolgreichen Kreuzversuchen innerhalb einer Tierblutart. Es können wohl eine ganze Reihe Bk-Eigenschaften da sein, deren Vorhandensein aber bei den Versuchen übersehen werden muß, weil die entsprechenden Serumeigenschaften fehlen.

Weitere Untersuchungen stammen von Bialosuknia und Kaczkowski. Sie fanden Ergebnisse, die nicht in den 3-Gruppenaufbau hineinpaßten und erkannten ein zweites Bluteigenschaftspaar B β.

Damit erweiterte sich die Zahl der Blutgruppen auf:

O β, daneben noch O α, O β, O o
A β, „ „ A o
B α, „ „ B o
ABo

Es gibt also für das Schaf und nach Schermer und Kaempffer auch für das Rind und Schwein 4 Blutgruppen von ähnlichem Aufbau wie beim Menschen. Doch kann, um den Unterschied noch einmal zu betonen, beim Tier eine Serumeigenschaft fehlen, wo sie vorhanden sein könnte. Das Fehlen dieser Eigenschaft wird meist als besondere Schwäche des Agglutinins gedeutet. Doch gelang es Kaempffer bei Versuchen über Vererbung der Serumeigenschaften bei Schweinen nachzuweisen, daß die Gruppen O o, O β, Ao und Bo keine „Defektgruppen", also nicht besonders scharf ausgeprägte Eigenschaften, sondern selbständige Untergruppen der 4 Hauptgruppen sind.

In einer neueren Arbeit von Torben konnte der Verfasser das zweite Eigenschaftspaar B β nicht nachweisen. Er fand die alten Gruppen A o, O α und O o.

Doch stellte sich bei sinngemäß durchgeführten Absättigungsversuchen heraus, daß die Blutproben der O o-Gruppe sich zum Teil wie A o, andere wie O α-Proben verhielten. Demnach sei die Gruppe O o auf die beiden anderen Gruppen aufzuteilen, d. h. in der Gruppe O o wäre das eine Mal die Bk-Eigenschaft A verborgen, bezw. ihr Dasein unterhalb der Schwelle des iso-

agglutinatorischen Nachweises; das andere Mal wäre in der Oo Gruppe das α verborgen, bezw. seine Wirksamkeit läge unterhalb der Schwelle der Nachweisbarkeit.

Nach Torben würden damit nur 2 Blutgruppen Oα und Ao für Schafe bestehen bleiben.

Eigene Untersuchungen.

(Siehe die angeschlossene Tabelle.)

Die Blutentnahme bei den ungeschorenen Schafen, zum ersten Male bei 100, zum zweiten Male bei 70, erfolgte mit 30 ccm Venülen aus der Halsvene.

Zu den Kreuzversuchen wurde die von Schermer und Kaempffer angegebene Arbeitsweise des Göttinger Tierärztlichen Institutes angewandt.

Das gewonnene Blut bleibt 24 Stunden bei Zimmerwärme stehen, um sich abzusetzen. (Nicht zu nahe am Fenster und Heizung!) Dann wird das klare Serum vollständig abgeschüttet. Auf 9 Teile des Serums kommt, um es haltbar zu machen, 1 Teil einer 5 %igen Karbolsäurelösung in physiologischer Kochsalzlösung. Das so aufbewahrte Schafserum hält sich im Eisschrank ungefähr 8—10 Wochen.

Dem übriggebliebenen Blutkuchen wird soviel (etwas in ihrer Zusammensetzung geänderten) Rous- und Turnerlösung zugeschüttet, wie vorher Serum darüber war.

Die Lösung: Auf 2 l chemisch reines Wasser 5 Teile 5,4 %ige Glukose = 81 g + 2 Teile 3,8 %iges Natriumcitrat = 22,8 g. Zu 6 Teilen dieser Lösung kommen 0,1 Teile einer 10 %igen Formalinlösung.

So aufbewahrte Schafblutkörperchen halten sich im Eisschrank höchstens 3 Wochen, bis sie in Auflösung übergehen.

Nach Kaempffer gelingt es, die Erscheinungen der Kälte-Pseudo-, Pan- oder Thomsenagglutination auszuschalten, indem man das Blut, das keimfrei aufgefangen werden muß, vor der Benützung zu Kreuzversuchen 5—8 Tage lang im Eisschrank stehen läßt.

Beginnt man nach 5—8 Tagen (nicht früher) mit den Kreuzversuchen, so geht man folgendermaßen vor: Man schüttelt den

in Rous- und Turnerlösung aufbewahrten Blutkuchen auf, bis die erst wasserklare Flüssigkeit durch losgesprengte Bk rot wird. Davon macht man sich eine 0,5 %ige Bk-Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung. Das Serum wird unverdünnt zu den Kreuzversuchen benutzt und zwar 0,1 ccm zu 0,1 ccm der Bk-Aufschwemmung. (Das ist immer je ein Tropfen aus einer mit Serum oder Bk vollgesogenen Pipette.)

Die Versuche werden in Agglutinationsröhrchen vorgenommen, da sich Objektträger nicht eignen.

Man fülle in senkrechte Reihen der Röhrchen zuerst die Sera 1, 2, 3, 4 usw. und anschließend in wagrechte Reihen die Bk-Aufschwemmungen 1, 2, 3, 4 usw. (In der angegebenen Reihenfolge, damit die Bk beim Absetzen durch die Sera hindurchmüssen.)

Nun deckt man die fertigen Proben mit Papier ab, da Staub bei der Ablesung stört, und liest nach 4stündigem Stehenlassen bei Zimmerwärme die Proben ab.

Man muß jede einzelne Probe, nachdem vorher das Röhrchen kräftig geschüttelt wurde, mit dem Mikroskop untersuchen. Dazu bringt man einen Tropfen der Flüssigkeit auf einen Objektträger. Ein Ausschleudern der Proben ergibt sich bei einiger Erfahrung. Makroskopisches Ablesen, wie es z. B. bei Pferdeblutversuchen ohne weiteres geht, ist hier nicht möglich.

Es ist wichtig, daß man zu den an einem Tag vorzunehmenden Versuchen möglichst wenige Bk-Aufschwemmungen und viele Sera, z. B. Bk 1—10 und Serum 1—100 nimmt. Das hat folgenden Grund: Durch das Aufschütteln des Blutkuchens werden alle an der Oberfläche liegenden Bk losgelöst. Diese nachher frei herumschwimmenden, nicht mehr zur Aufschwemmung gebrauchten Bk, verfallen viel leichter der Hämolyse wie der unaufgeschüttelte Blutkuchen. Es macht den Eindruck, daß wenn die Hämolyse einmal diese freien Bk ergriffen hat, auch der Rest des Blutkuchens viel schneller als gewöhnlich aufgelöst wird.

Es ist am besten, die ganze Rous- und Turnerlösung mit den durch das Schütteln losgesprengten und von der Aufschwemmung übriggebliebenen Bk zu entfernen und sie durch eine frische Lösung zu ersetzen.

Ist ein Blutkuchen äußerlich hämolytisch geworden, so erneuere man die Rous- und Turnerlösung, bis sie trotz Schüttelns klar bleibt. Alsdann breche man den Blutkuchen mit der Sonde auf. Im Innern finden sich immer noch brauchbare, nicht gelöste Bk.

Bei den vom Verfasser angestellten Versuchen haben sich zunächst folgende Regeln für die Arbeitsweise ergeben:

Um die vorhandenen Blutgruppen möglichst vollständig aufzufinden, muß man

1. eine große Anzahl von Tieren (mindestens 80—100) zur Verfügung haben.

Dabei muß man jeder Zeit auf jedes einzelne Tier zurückkommen können. — Die Untersuchungen der meisten Forscher scheiterten an der zu geringen Zahl der Tiere.

2. Muß man Tiere verschiedener Abstammung haben.

Sie dürfen nicht aus derselben Herde stammen, da sie alle miteinander verwandt sind und einer Rasse angehören. Es gibt Unterschiede der Blutgruppen zwischen einzelnen Rassen, die dann hervortreten, wenn man ihr Blut wechselseitig untersucht.

Die hier gegebene Darstellung ist die Zusammenfassung der Kreuzversuche bei den ersten 100 Schafen.

Proben, bei denen keine Ballung auftrat, sind überhaupt nicht eingetragen. — Die Zeichen für eingetretene Zusammenballung sind: $\mp$ für ganz schwache, $\pm$ für schwache, + für die gewöhnlich am häufigsten auftretende, ++ für stärkere, +++ für starke, auch mit dem Auge deutlich wahrnehmbare Agglutination.

Die 2 durch Umrandung hervorgehobenen leeren Flächen enthalten jene Versuche, die nicht mehr ausgeführt werden konnten, weil die dazu gehörigen Bk vollständig hämolytisch geworden waren. — Wagerechte Wellenlinien sagen aus, daß die betreffenden Versuche durch vollständige Auflösung der Bk ausgefallen sind.

Hier seien die Gründe angeführt, die für den Erfolg der Arbeit ein Vorteil waren, es gleichzeitig aber unmöglich machten, sie bis zum Ende durchzuführen.

Das Blut der untersuchten Schafe stammte von Tieren der verschiedensten Rassen. Es war nie Gefahr vorhanden, daß

durch Inzucht und dadurch vielleicht erblich bedingtem Agglutininmangel die überhaupt vorhandenen Gruppen beschränkt, oder nicht nachgewiesen werden konnten.

Besonders auffällig war die Stärke der Zusammenballung zwischen den Blutproben heller, meist deutscher und dunkler englischer Schafe (dunkle Schafe z. B. Nr. 37, 41, 52—55 usw.), während die hellen unter sich und ebenfalls die dunklen unter sich meist weniger starke Ballungen ergaben.

Der große Nachteil dieser Herde aber bestand darin, daß es schon meist nach 3—4 Wochen nicht mehr möglich war, dieselben Tiere zur Untersuchung zu bekommen.

Da in derselben Zeit auch der aufgehobene Blutkuchen vollständig hämolytisch geworden war, war es nicht möglich, Absättigungsversuche und Titerbestimmungen durchzuführen.

Die Ergebnisse stützen sich daher nur auf die Kreuzversuche:

Obwohl bei den hier beschriebenen Versuchen fast die Hälfte (4500 von 10000) durch Hämolytischwerden der Bk ausfallen mußte, ist es nicht ein einziges Mal möglich, die Gruppe O o nachzuweisen. (Blut 87 ist ausgefallen!)

Es macht den Eindruck, wenn diese Gruppe so oft beschrieben wurde, daß sie

1. auf Untersuchung zu weniger Tiere,

2. vor allem auf Untersuchungen von Tieren zu weniger Rassen, und damit auf die Unmöglichkeit allen vorhandenen Eigenschaften Ausdruck geben zu können, zurückzuführen ist.

Die von verschiedenen Forschern bestrittene Gruppe B β ist vorhanden.

Nachweis: Hat man zwei Blute, bei denen jeweils Serum mit Bk zusammengebracht, zweimal Zusammenballung auftritt, so müssen (mindestens) zwei verschiedene Bk- und Serumeigenschaften vorhanden sein.

Dies ist der Fall z. B. bei

Bk 12 × Serum 7 = +

und

Bk 7 × Serum 12 = ++.

Ferner bei

Bk 42 × Serum 34 = ±

und

Bk 34 × Serum 42 = ±

Ferner bei einer ganzen Reihe anderer Versuche.

Der Nachweis der Gruppe Bβ beim Schaf ist damit gesichert.

Neue Gruppen.

Schon nach oberflächlichem Ueberprüfen der hier vorliegenden Ergebnisse zeigen sich eine Menge Versuche, die sich nicht in die O, A, B und AB-Gruppen einordnen lassen.

Daraus folgt:

Es sind mit Bestimmtheit noch andere Bk- und Serumeigenschaften, außer den bis heute beschriebenen, vorhanden.

Da es mir jedoch nicht möglich war, die betreffenden Blute noch einmal zur Untersuchung zu bekommen und durch gegenseitige Absättigung die neuen Eigenschaften genau gegeneinander abzugrenzen, muß eine Benennung dieser Eigenschaften bis heute unterbleiben.

Es wäre möglich, daß bei den Blutgruppen der Schafe gleiche oder ähnliche Verhältnisse vorliegen wie bei jenen der Pferde. Vielleicht zeigen sämtliche Huftiere, bei in genügender Anzahl bei rassischer Verschiedenheit der Tiere ausgeführten Versuchen, ähnliche Verhältnisse.

Verwandtschaft zwischen Menschen- und Schafblutgruppen.

Wenn man von einer menschlichen und einer Schaf-Eigenschaft A spricht, stößt man auf die Frage, ob das A jedesmal dasselbe ist, oder ob Unterschiede bestehen.

Ueberträgt man z. B. einem Kaninchen verschiedene Male gewisse Mengen von menschlichem A-Blut, so bildet das auf diese Weise „immunisierte" Tier Gegenstoffe (Antistoffe) gegen das menschliche Blut. Diese im Serum gebildeten Gegenstoffe richten sich gegen die in den Menschen Bk enthaltenen Eigenschaften, sind also „diese fremden Bk zusammenballende Kräfte" = **Agglutinine.**

Diese Agglutinine sind

1. genau gegen die menschliche Bk-Eigenschaft A gerichtet. Diese nennt man **gruppenspezifische** Wirkung.

2. gegen alle in dem benutzten „Menschen"blut vorhandenen allgemeinen Eigenschaften gerichtet.

Dies nennt man **artspezifische** Wirkung.

Sättigt man nun das Kaninchenserum, das wie gesagt gruppen- (gegen A) und artspezifische (gegen „Mensch") Agglutinine enthält, mit menschlichen B Bk ab, so werden die ganz allgemein „gegen Mensch" gerichteten artspezifischen Serumeigenschaften gebunden und zurück bleibt ein Serum mit rein gruppenspezifischen Eigenschaften A.

Solche gruppenspezifischen A Antisera enthalten meist einen hohen Titer „Forssmann'scher heterogenetischer Antikörper". Bei dem Forssmann'schen Antigen (F. Antigen) handelt es sich um eine eigenartige Erscheinung. Nach Beobachtungen von Forssmann entstehen in Kaninchen, die mit Organauszügen von Tieren der verschiedensten Art (Meerschweinchen, Hund, Pferd, Katze) vorbehandelt sind, neben den artspezifischen Antikörpern (gegen die Tiere, deren Organauszüge benutzt wurden) Hämolysine gegen Hammelblutkörperchen, also gegen Bk einer völlig fremden Tierart. —

Eine solche Antikörpereigenschaft nennt man „heterogenetisch", weil sie mit einem Antigen Bindung eingeht, das mit ihrer Erzeugung nicht das geringste zu tun hat.

Man kann die Tierwelt geradezu einteilen in Tiere, die das F-Antigen enthalten, und andere wieder, denen es fehlt.

F + ist die **Meerschweinchengruppe.** Dazu gehören: Mensch, Meerschweinchen, Schaf, Ziege, Pferd, Hund, Maus usw.

F — ist die **Kaninchengruppe.** Dazu gehören: Kaninchen, Rind, Schwein, Ratte, Gans usw.

Diese Tiere haben die Eigenschaft, den Antistoff zu bilden, wenn man ihnen Antigen einspritzt.

Im F-Antigen liegt ein alkohollöslicher Zellbestandteil vor. In dieser Form erfüllt das Antigen aber nicht mehr alle Bedingungen, die man von einem vollwertigen Antigen verlangt. Es hat wohl die Fähigkeit, im Reagenzglas mit entsprechenden Antikörpern in Bindung zu treten im Sinne einer Ausflockung oder Komplementbindung, aber die Fähigkeit im lebenden Körper Antikörperwirkung hervorzurufen, ist verloren gegangen. (Wird ein Hapten genannt.)

Erst Landsteiner ist es durch Mischen des F alkohollöslichen Antigens mit beliebigem Säugetier-Serum gelungen, ein Vollantigen zu erhalten, welches F Antikörper auch im lebenden Körper zu erzeugen vermag.

Gruppenspezifische A-Antisera enthalten häufig, im Gegensatz zu O oder B-Blutantisera einen hohen Titer F heterogenetischer Antikörper. Diese können durch Bindung an Hammelblut aus einem solchen A-Antisera entfernt werden.

Ueberträgt man einem Kaninchen menschliches A-Blut, so erhält man das beschriebene A-Immunserum. Bringt man zu diesem Serum Hammel Bk **ohne** A, so werden die im Serum befindlichen F-Antikörper gebunden. Der Rest des Serums gibt mit alkoholischem Auszug menschlicher A Bk immer noch eine Zusammenballung.

Bringt man zu dem ursprünglichen vom Kaninchen erhaltenen Anti A-Immunserum Schafblut A, so tritt eine Zusammenballung der Bk ein. Das besagt: Es ist eine Verwandtschaft zwischen Menschen- und Schaf-A vorhanden (wenn nicht, würde

keine Agglutination eintreten). Ferner wird dabei wieder der F Antistoff des Serums gebunden.

Das Serum ist jetzt aber noch nicht leer. Bringt man es zu einem alkoholischen Auszug menschlicher A-Blutkörperchen, so tritt immer noch eine Ballung dieser Bk ein.

Zwischen den Menschen- und Schaf-Bk A ist unzweifelhaft eine Verwandtschaft vorhanden. Die Blute entsprechen sich in einem Teil der Eigenschaft A, ferner in einem Teile des F heterogenetischen Antikörpers.

Ganz grob ausgedrückt kann man sagen: Im Menschenblut A ist etwas mehr darin als im Schafblut A, denn das Schaf A konnte das Anti-A Immunserum nicht ganz ausleeren.

Im Gegensatz dazu hat man gefunden, daß im Menschen A nur ein kleiner Auszug des äußerst vielseitig aufgebauten F-Antigens ist, welches im Schafblut wieder bedeutend ausgeprägter vorhanden ist.

Zur Verwandtschaft der menschlichen Blutgruppen mit jenen der Tiere läßt sich ganz allgemein sagen:

Sowohl die Bk- als auch die Serumeigenschaften aller Lebewesen sind nichts Einheitliches. Vielmehr setzen sie sich aus einer Vielheit von Eigenschaften zusammen, haben also gleichsam einen mosaikförmigen Aufbau (Friedenreich, With). Viele dieser Mosaikteilchen kommen gleichzeitig beim Menschen und bei Tieren vor. Andere wieder sind nur den einzelnen Lebewesen eigen. Die artspezifischen Teilchen überlagern dabei die gruppenspezifischen, so daß sich wohl nie eine vollkommene Uebereinstimmung einer entsprechenden Bluteigenschaft bei Lebewesen verschiedener Art auffinden lassen wird.

Die Heteroagglutination zwischen Menschen- und Schafblut.

Da es nicht gelungen war, eine Reihe von Schafen mit fest abgegrenzten Bluteigenschaften herauszugreifen, mußten die Proben auf die Heteroagglutination mit beliebigen Schafbluten durchgeführt werden.

Zur Untersuchung gelangten menschliche Blute der vier Gruppen mit über 50 verschiedenen Schafbluten.

Die für den Menschen wichtigsten Ergebnisse sind die, welche sich beim Zusammenbringen von menschlichem Serum

mit den fremden Bk zeigen; denn bei einer Blutübertragung spielt das fremde Serum, da es in der eigenen Körperflüssigkeit sofort verdünnt wird, erfahrungsgemäß eine geringe Rolle.

Die Ergebnisse sind folgende:

55 verschiedene Schaf-Bk wurden von Seren der menschlichen Gruppen AB (Serum o) und B (Serum α) stärker zusammengeballt, als durch die Seren der Gruppe A (Serum β) und O (Serum $\alpha\beta$).

Die Seren der Gruppen AB und B ballten ausnahmslos alle Schaf-Bk zusammen, während die Seren der Gruppen O und A nicht alle Bk zusammenballten.

Dagegen setzte bei den Seren der Gruppe O und A bedeutend früher die Auflösung der fremden Bk ein, manchmal schon nach einer halben Stunde, während in dieser Zeit noch keine Agglutination eintreten konnte. Es ist unzweifelhaft, daß hier in manchen Fällen Ballung eingetreten wäre, wenn nicht die Hämolyse als die stärkere Kraft, eine erst später auftretende Agglutination von vornherein unmöglich gemacht hätte.

Bei den Seren der Gruppe B und AB setzte die Hämolyse meist erst nach 7 Stunden und später ein.

Nach 24 Stunden waren alle Bk ohne Ausnahme durch die Seren aller 4 Gruppen aufgelöst.

Daraus folgt: **Schafblut eignet sich nicht als Blutersatz für den Menschen.**

Die Schaf-Bk werden im Körper zusammengeballt und aufgelöst.

Manchmal werden sie ohne Zusammenballung aufgelöst, da die Hämolyse als die stärkere Kraft die fremden Bk auflöst, bevor sich die schwächere zusammenballende Kraft auswirken kann.

Damit würde sich nach einer Schafblutübertragung jenes Bild bieten, das sich zeigt, wenn einem Menschen unpassendes Menschenblut übertragen wird.

Gegen diese Tatsache sprechen die guten Erfahrungen, über die im Schrifttum früherer Jahrhunderte berichtet wurde, nicht. Ist ein Mensch nach einer solchen Uebertragung nicht

gleich gestorben, so wirkte das fremde Blut als mächtiger Reiz, so daß eine darauf folgende Umstimmung im Körper möglich war und Heilung einsetzte.

Allerdings war vorher nie zu sagen, wie eine solche Uebertragung enden würde.

Daher muß der Gedanke an eine Fremdblutübertragung als Blutersatz, trotz der guten Erscheinungen, die sie mit sich bringen könnte, als zu gefahrvoll fallen gelassen werden.

Auf die guten Eigenschaften des fremden Blutes, den Körper umzustimmen und durch Entzündung und Fieber heilend zu wirken, braucht man deshalb nicht verzichten. Dies beweisen die früher beschriebenen Versuche.

Erwähnenswert scheint noch die Tatsache, daß bei den Heteroagglutinationsversuchen in einzelnen Fällen menschliche Seren derselben Gruppe gegen die Bk eines einzigen Tieres sich verschieden verhielten. Ebenso zeigte sich dies bei den umgekehrten Versuchen: menschliche Bk derselben Gruppe (von verschiedenen Menschen) wurden von ein und demselben Schafserum verschieden stark zusammengeballt. — Dieselbe Beobachtung hat Lattes gemacht. Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß das Blut der verschiedenen zur gleichen Gruppe gehörenden Menschen, nicht immer genau das gleiche ist, sondern daß feinste innere Unterschiede vorhanden sind.

Zu den Heteroagglutinationsversuchen zwischen menschlichen Bk und Schafseren ist zu sagen:

Die Bk der Gruppe O wurden immer zusammengeballt.

5 von 70 Seren ballten wohl die Bk der Gruppe O, nicht aber jene der Gruppen A, B und AB.

Die anderen 65 Seren ballten die menschlichen Bk aller Gruppen mit wenigen Ausnahmen (einmal wurde Bk A nicht, 5 mal A und AB nicht, einmal Bk B nicht geballt).

Eigenartig war, daß bei wenigen Ausnahmen Bk der Gruppe A verschiedener Menschen vom selben Serum nicht nur verschieden stark, sondern die einen gut, die anderen überhaupt nicht zusammengeballt wurden.

Zusammenfassung.

1. Schafblutgruppen.

Die von einer Reihe von Untersuchern angegebenen isoagglutinatorischen Eigenschaften bei Schafen konnten bestätigt werden.

Das von Bialosuknia und Kaczkowski angegebene und von anderen Forschern bestrittene Eigenschaftspaar Bβ, ist unzweifelhaft vorhanden.

Die Gruppe Oo konnte bei Kreuzversuchen zwischen den Bluten von 100 Schafen der verschiedensten Rassen nicht ein einziges Mal nachgewiesen werden.

Es sind mit Bestimmtheit noch weitere Bk- und Serumeigenschaften, außer den bis jetzt beschriebenen, vorhanden. Diese konnten aber noch nicht gegeneinander abgegrenzt werden, da die betreffenden Blute zu Absättigungsversuchen nicht mehr erreichbar waren.

2. Schafblut in der Heilkunde.

Schafblut eignet sich auf keinen Fall zu einer Uebertragung auf den Menschen als **Blutersatz,** da es jedesmal, wenn auch nicht immer zusammengeballt, so doch mit Bestimmtheit aufgelöst wird. Nach einer Uebertragung würde sich jenes Bild ergeben, das sich nach der Ueberleitung menschlichen Blutes einer falschen Gruppe zeigt.

Als **Reizmittel,** um den Körper umzustimmen und das Allgemeinbefinden zu heben, muß dem sowohl unmittelbar in die Blutbahn als auch in Muskel verabfolgtem Schafblute Bedeutung beigemessen werden.

Eingereicht am 12. Februar 1937.

Herrn Professor Dr. R. Stich und Herrn Dozenten Dr. K.-E. Herlyn möchte ich meinen Dank für die Ueberlassung und das Zustandekommen dieser Arbeit ausdrücken.

Zu besonders herzlichem Dank bin ich Herrn Professor Dr. Schermer verpflichtet, der mir freundlichst einen Arbeitsplatz im Tierärztlichen Institut überließ, und der mir bei allen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Gutland, der mir in zuvorkommender Weise seine Schafe zur Blutuntersuchung überließ, ebenfalls besten Dank.

Wolfgang Schlörer.

Schrifttum.

Andersen, Torben, Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. 119. 1935.

Bergonzini, Berichte über die gesamte Physiologie. Bd. 75. 1933.

Beznak und Toth, Archiv für experimentelle Pathologie und Physiologie. Bd. 180.

Bialosuknia und Kaszkowsky, Cpt. rend. des Seans. de la Soc. biol. 90. 1924.

A. Bier, Münchener med. Wochenschrift. 1901.

A. Bier, Deutsche med. Wochenschrift Nr. 29. 1907.

Blinow u. Zaslavskiy, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1935.

Bornstein, Wohlwill, Schirlitz, Archiv für experimentelle Pathologie und Physiologie. Bd. 127. 1928.

Cardin, Berichte über die gesamte Physiologie. Bd. 80. 1934.

H. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschrift. Nr. 33. 1925.

Harpoth, Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. 118. 1935.

Hadenfeldt, H., Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Nr. 234. 1927.

Herlyn, Züchtungskunde. 1928.

Hirszfeld, L., Waichardts Ergebnisse der Hygiene. 1934.

Iljin, Zentralblatt für die ges. Chirurgie. Bd. 72. 1934.

Kaempffer, Zeitschrift für Rassenphysiologie. 1932.

Kisch, Münchener med. Wochenschrift. 1923.

Kunz, H., Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 220. 1929.

Nagel, W., Deutsch. Archiv f. klinische Medizin. Bd. 174. 1933.

Nagel, W., Kongreß-Zentralblatt. Bd. 75. 1934.

Petrov, J., Filatow und Bogomolova, Zentralblatt für die ges. Chirurgie. Bd. 72. 1934.

Petrov u. L. Bogomolova, Zentralblatt f. d. ges. Chirurgie. Bd. 76. 1935.

Rigoni, Berichte über die ges. Physiologie. Bd. 84. 1935.

Schermer, Tierheilkunde und Tierzucht. 1936.

Schiff, Technik der Blutgruppenuntersuchung. 1926. Verlag Springer.

Stefan, Paul, Handbuch der Blutgruppenkunde. 1932.

Stroikova und A. Filatow, Zentralblatt f. d. ges. Chirurgie. Bd. 68. 1933.

Wildegans, Die Bluttransfusion. 1932.

Witebsky, Ergebnisse der Physiologie. 1932.

Wünsche, O., Zeitschrift für Immunitätsforschung. Bd. 81. 1933/34.

Zimmer, A. und E. v. Balden, Klinische Wochenschrift. Nr. 28. 1932.

Lebenslauf.

Am 29. VIII. 1913 wurde ich als Sohn des Studienrates Heinrich Schlörer in Karlsruhe geboren. Dort besuchte ich bis 1922 die Grundschule. Nach der Versetzung meines Vaters nach Bretten (Baden) besuchte ich die dortige Oberrealschule, an der ich 1932 die Reifeprüfung ablegte. Ich entschloß mich zum medizinischen Studium in Tübingen. Nach der ärztlichen Vorprüfung (Tübingen 1934) studierte ich in München und in Freiburg. Im Sommerhalbjahr 1936 ging ich nach Göttingen, um hier mein Studium abzuschließen.

Serum

Übersicht über

Isoagglutinations-Ver

mit 100 verschiedene

Schafbluten.

Durch vorzeitige Hämo

roten Blutkörperchen o

lene Versuche.

Ausgefallene Versuche.